UNIVERSITÉ DE STRASBOURG - FACULTÉ DE PHARMACIE

Année Scolaire 1960-1961 N° 813

"ETUDE DE LA CONDENSATION DE L'ACETONE ET DE LA METHYLETHYLCETONE AVEC L'ACIDE PYRUVIQUE"

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 27 Novembre 1961

DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention : Pharmacie)

par

Christian ARMENGAUD

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse { MM. P. CORDIER, Professeur, Président
P. DUQUENOIS, Professeur, Doyen
J. SCHREIBER, Professeur } Juges

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550001_0048

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG - FACULTÉ DE PHARMACIE

Année Scolaire 1960-1961 N° 813

"ETUDE DE LA CONDENSATION DE L'ACETONE ET DE LA METHYLETHYLCETONE AVEC L'ACIDE PYRUVIQUE"

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 27 Novembre 1961

DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention : Pharmacie)

par

Christian ARMENGAUD

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse { MM. P. CORDIER, Professeur, Président
P. DUQUENOIS, Professeur, Doyen
J. SCHREIBER, Professeur } Juges

1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION :

MM. DUQUENOIS, Doyen
GAZET DU CHATELIER, Assesseur
CLADY, Secrétaire

DOYEN HONORAIRE :

M. VOLMAR

PROFESSEURS :

MM. LAPP	Physique
SARTORY	Bactériologie
CORDIER	Pharmacie chimique
DUQUENOIS	Matière médicale
JAEGER	Botanique
GAZET DU CHATELIER	Pharmacie galénique
HASSELMANN	Chimie analytique
SCHREIBER	Chimie organique
EBEL	Chimie biologique

MAITRES DE CONFERENCES :

MM. LEDOUX	Sciences naturelles
METAIS	Sciences appliquées
MALGRAS	Sciences Naturelles
LAUSTRIAT	Sciences physico- chimiques

MAITRE DE CONFERENCES HONORAIRE :

M. COLLARD

COURS COMPLEMENTAIRES :

MM. LAPP	Acoustique
SARTORY	Cryptogamie
CORDIER	Eléments de Chimie Organique
DUQUENOIS	Hydrologie
GAZET DU CHATELIER	Pharmacodynamie
HASSELMANN	Chimie minérale
SCHREIBER	Chimie générale
EBEL	Biochimie analytique et séméiologique
LAVIGNE	Législation et Déontologie pharmaceutiques
LEDOUX	Bactériologie phar. et technique
MALGRAS	Sérologie
LAUSTRIAT	Minéralogie et Eléments de Mathématiques
C. MEYER	Comptabilité et Fiscalité pharmaceutiques

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES :

Mme KRISTENSEN	Chimie pharmaceutique
MM. MATHIS (ch. des fonctions)	Chimie
CARBIENER (ch. des fonctions)	Histoire naturelle
STAHL (ch. des fonctions)	Bactériologie et Parasitologie
C.F.LAPP (ch. d, fonctions)	Chimie et Physique
ROMOND (ch. des fonctions)	Bactériologie

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean SCHREIBER

Professeur de Chimie Organique

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Hommage de respectueux attachement
et de profonde reconnaissance.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR Paul CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique

à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Expression de respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUQUENOIS

Doyen à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Professeur de Matière Médicale et de Toxicologie

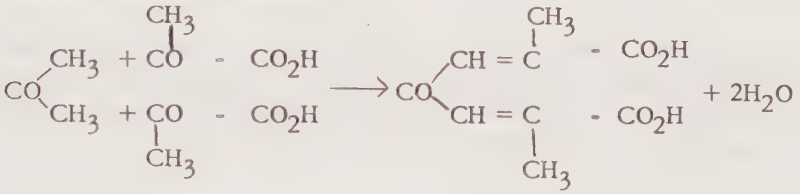
Hommages respectueux.

A mes parents,

A tous ceux sans lesquels ce travail ne serait pas ce qu'il est.

INTRODUCTION

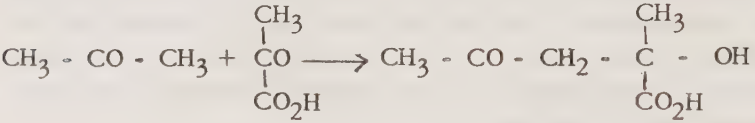
Frappé par la grande capacité de réaction de l'acide pyruvique sur les aldéhydes, Doebner (1), eut, l'un des premiers, la curiosité d'étendre aux cétones l'étude du comportement de cet acide. Il tenta par action de l'acide sulfurique concentré, la condensation de l acide pyruvique sur l'acétone Dans ces conditions sur une molécule d'acétone se fixent, par élimination de deux molécules d eau deux molécules d acide pyruvique et l'on obtient ce que l'auteur appela «l'acide acétone dipyruvique» ou acide , carbonyldiméthylacrylique» :



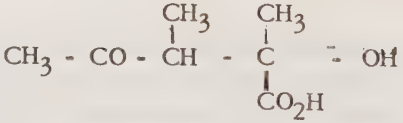
Par la suite, nombreux furent les auteurs qui étudièrent la condensation des cétones avec les acides α cétoniques, mais en milieu alcalin : conditions qui permettent d'accéder par un phénomène de cétolisation aux acides α alcool γ cétoniques. Nous citerons en particulier les travaux de J. Bougault sur la condensation de l'acide benzylpyruvique avec l'acétone (2) et ceux de Monsieur le Professeur Cordier qui étudia le comportement de l'acide phénylpyruvique vis-à-vis de différentes méthylcétones, tel l'acétone, l'acétophénone et la benzylméthylcétone (3), (4), (5). Cette série de recherches Monsieur le Professeur Cordier la continue lui-même en collaboration avec ses élèves par l'étude d'acides α cétoniques et de cétones de plus en plus complexes. Rappelons les études faites sur la condensation de l'acétone avec les acides benzyl et p.méthylbenzylpyruvique par M.Mani (6), l'acide p.méthoxy benzylpyruvique (anisylpyruvique) par I.Malalel (7), l'acide p méthylbenzylpyruvique par B.Farag (8). Le dernier en date de ces travaux fut effectué dans le laboratoire de Monsieur

le Professeur Schreiber par M.Chaker qui s'intéressa en particulier à la condensation de l'acide pyruvique avec l'acétophénone (9)

Sur le conseil de notre maître, Monsieur le Professeur Schreiber, nous nous sommes proposés de revenir à l'étude des termes les plus simples : l'acide pyruvique et l'acétone. Nous verrons que le schéma de condensation est le même que celui qui ressort des travaux précédents ; par cétolisation, nous accédons en milieu alcalin à l'acide α hydroxy α méthyl γ cetopentanoïque :



Ayant étudié cet acide et ses dérivés, il nous a paru intéressant d'étendre la réaction au cas de la méthylethylcétone, ce qui nous a permis d'obtenir l'acide α hydroxy α-β diméthyl γ cétopentanoïque :



Nous avons adopté le plan suivant pour l'exposé de notre travail :

PARTIE THEORIQUE

PARTIE EXPERIMENTALE

Notes préliminaire : généralités

- Les matières premières.
- Description de certains modes opératoires généraux.

Première partie : Condensation de l'acide pyruvique et de l'acétone : étude des produits obtenus et de leurs dérivés.

Chapitre I : l'acide α hydroxy α méthyl γ cetopentanoïque.

- Les premiers essais de condensation.

- Condensation par la potasse en solution méthylique Réactions de caractérisation de l'acide α hydroxy méthyl γ cétopentanoïque.
- Cas particulier : Condensation avec production d'ester méthylique de l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque et d'acide α méthyl γ cétopentènoïque.

Chapitre II : l'acide α méthyl γ cétopentènoïque.
- Préparation de l'acide α méthyl γ cétopentènoïque par déshydration acéto-chlorhydrique de l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque.
- Réactions de caractérisation de l'acide α méthyl γ cétopentènoïque.

Chapitre III : Préparation du méthyl 2 pentadiène 2-4 olide 4-1 par déshydration en milieu acéto-sulfurique de l'acide α méthyl γ cétopentènoïque.

Deuxième partie : Extension de la méthode : condensation de l'acide pyruvique avec la méthyléthylcétone.

Chapitre I : l'acide α hydroxy α β diméthyl γ cétopentanoïque.
- Préparation.
- Réactions de caractérisation

Chapitre II : Déshydratation de l'acide α hydroxy αβ diméthyl γ cétopentanoïque en milieu acétochlorhydrique :
- Etude du diméthyl-2-3 pentadiène-2-4 olide-4-1

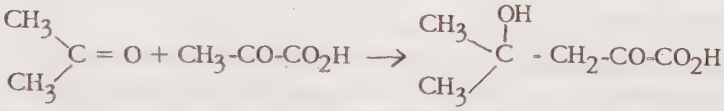
CONCLUSIONS

PARTIE THEORIQUE

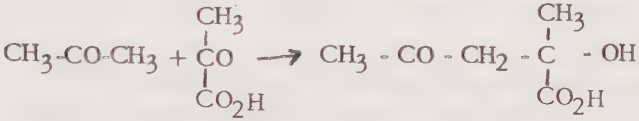
Condensation de l'acide pyruvique avec l'acétone :

Comme l'ont prouvé les travaux précédents, ce genre de condensation s'effectue en milieu alcalin par un phénomène de cétolisation. Mais les deux molécules en présence possédant chacune une fonction cétonique et un hydrogène mobile porté par le carbone en α de cette fonction, deux schémas sont théoriquement possibles.

- L'acide pyruvique fournit l'hydrogène mobile :

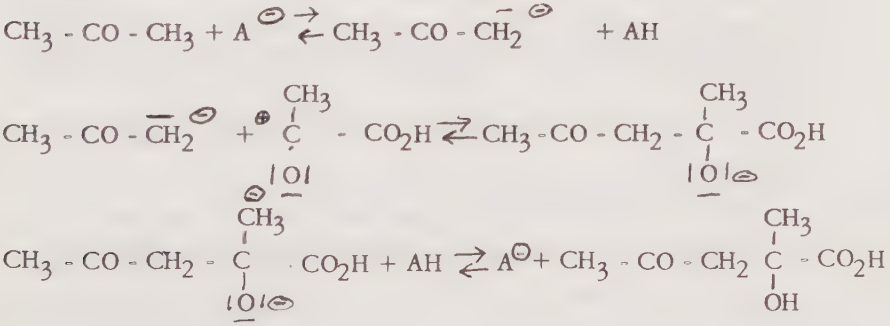


- L'acétone fournit l'hydrogène mobile :



En fait, la deuxième hypothèse est seule compatible avec l'existence des dérivés que nous avons pu isoler.

On peut admettre que la réaction s'effectue suivant le mécanisme indiqué ci-dessous :



L'acétone dans sa forme active possédant un doublet électronique libre, va fonctionner comme donneur d'électrons, ceux-ci venant combler la lacune électronique (trou d'octet) présentée par la forme active de l'acide pyruvique. On obtient l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque.

Nous avons étudié différentes conditions de condensation en milieu alcalin.

La diéthylamine à froid a été essayée pour condenser la pyruvate d'éthyle sur l'acétone, mais nous nous sommes toujours trouvé dans l'impossibilité de distiller les produits obtenus, ceux-ci se décomposant.

Un seul agent nous a donné satisfaction : la potasse. Nous avons tenté deux sortes d'essais : les uns avec la potasse en milieu aqueux, les autres avec la potasse en solution dans l'alcool méthylique. Cette dernière méthode ayant donné les résultats les plus nets et le meilleur rendement, nous l'avons retenu pour la préparation de notre acide. Ses caractéristiques sont les suivantes :

Emploi de l'acétone en grand excès de façon à faire jouer la loi d'action de masse en faveur du produit de condensation.
Potasse en quantité telle que le milieu soit franchement alcalin.

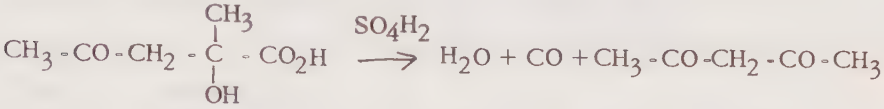
Utilisation de l'alcool méthylique comme solvant permettant l'obtention d'un mélange réactionnel homogène.

L'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque est isolé avec un rendement de l'ordre de 30 %. Par recristallisation dans le benzène, on obtient un produit pur (T°f : 64°) facilement dosable par la soude diluée en présence de phénolphtaleine (P.M. théorique : 146 pour $C_6H_{10}O_4$). L'étude du spectre infra-rouge du produit et son analyse élémentaire centésimale confirment la structure envisagée.

Par chauffage en présence de soude normale, on régénère les constituants :

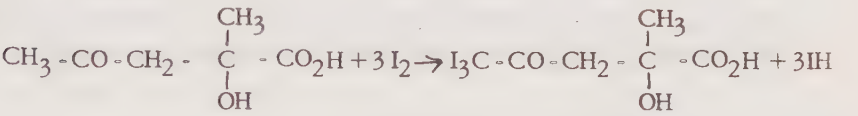
$$CH_3\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}\underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}\text{-}CO_2H + NaOH \rightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}CH_3 + CH_3\text{-}CO\text{-}CO_2Na + H_2O$$

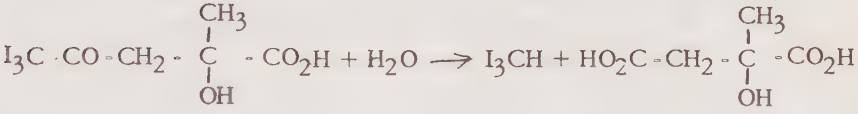
La dégradation par l'acide sulfurique concentré aboutit à la formation d'une cétone comme dans le cas des autres acides-alcools 1-2 à fonction alcool tertiaire :



On obtient ainsi une β dicétone, l'acétylacétone, mise en évidence par la coloration rouge que donne ce composé avec le perchlorure de fer.

L'acide cétol possédant un groupement acétyl en bout de chaîne est théoriquement titrable par iodométrie en milieu alcalin (fomation d'iodoforme) :



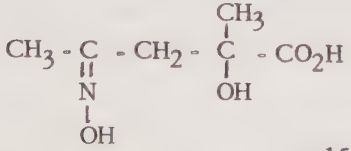


En fait, cette méthode ne donne qu'un poids moléculaire approché, la soude régénérant partiellement les constituants de l'acide, eux-mêmes dosables dans ces conditions.

Nous avons essayé d'autre part de mettre en évidence la fonction cétonique par l'obtention de dérivés caractéristiques.

La semi-carbazide ne nous a pas permis d'accéder à la semi-carbazone.

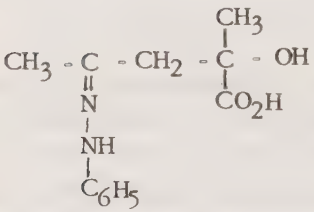
L'hydroxylamine nous a donné une fraction acide, azotée, liquide dont le P.M. déterminé acidimétriquement correspond à celui de l'oxime recherchée :



P.M. théorique : 161
pour $C_6H_{11}NO_4$

et une fraction neutre qui semble être identique au dérivé orthoxazinique obtenu par action de l'hydroxylamine sur l'acide éthylénique correspondant. Nous décrirons ce produit ultérieurement.

Le chlorhydrate de phénylhydrazine donne deux composés : la phénylhydrazone, dosable par acidimétrie :

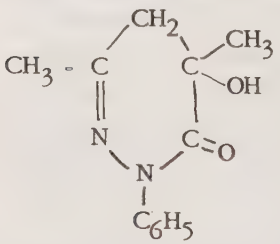


P.M. théorique : 236 pour

$C_{12}H_{16}N_2O_3$

T°f : 148

un produit neutre qui semble être le produit de cyclisation correspondant, la fonction acide ayant réagi avec le groupement alcalin NH, soit la phényl-2 céto-3 diméthyl-4-6 hydroxy-4 pyridazine :

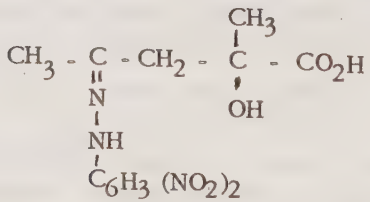


P.M. théorique : 218 pour

$C_{12}H_{14}N_2O_2$.

T°f : 94°.

La 2.4 dinitrophénylhydrazine donne la 2-4 dinitrophénylhydrazone :

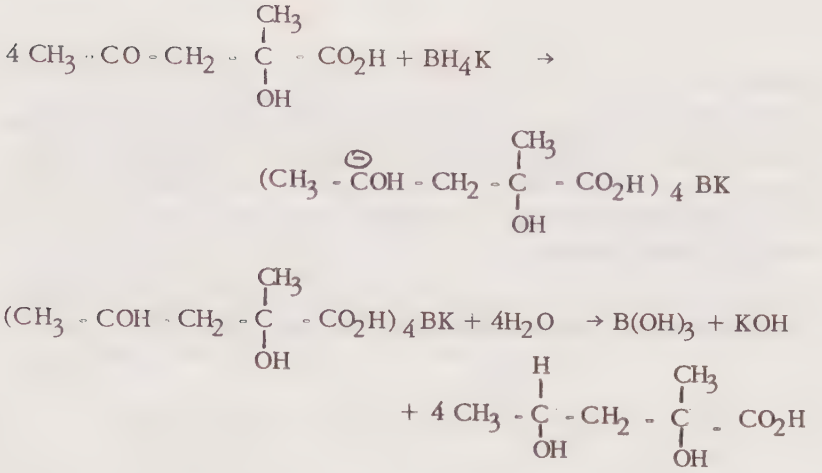


P.M. théorique : 326 pour

$C_{12}H_{14}N_4O_7$.

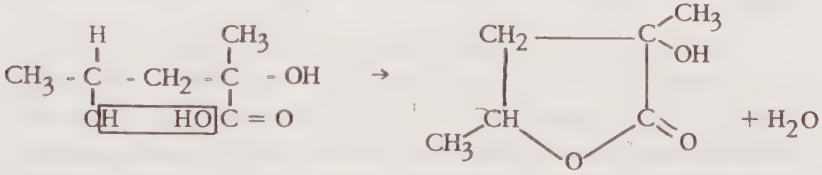
T°f : 179.

Nous avons également étudié l'action hydrogénante sélective du borohydrure de potassium sur la fonction cétonique. Cette réaction peut-être schématiséede la façon suivante :



On obtient l'acide α méthyl α γ dihydroxypentanoïque. En fait ce composé est très instable et par conservation paraît rapidement donner un dimère (estérification de la fonction acide d'une molécule) ainsi que tendraient à le prouver les dosages directs et par retour, faits sur ce produit.

Par contre, si nous distillons l'acide réduit dès sa préparation, nous obtenons, par perte d'une molécule d'eau sous l'influence de la chaleur, l' α hydroxy α γ diméthyl γ butyrolactone



La recristallisation dans l'oxyde d'isopropyle donne un produit pur fondant à 53°.

L'ouverture de ces lactones est facile en milieu alcalin à chaud, ce qui nous a permis de doser notre composé acidimétriquement (Dosage par retour), (P.M. théorique : 130 pour $C_6H_{10}O_3$). La structure de ce composant est confirmée par l'analyse élémentaire centésimale et l'étude du spectre infra-rouge.

Remarque :

Lors de nos tous premiers essais de condensation et par suite d'une distillation incomplète de l'alcool méthylique servant de solvant, la distillation finale ne nous a pas donné de l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque, mais nous avons obtenu les deux fractions suivantes :

- tout d'abord une fraction neutre constituée par de l'ester méthylique de l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque :

$$CH_3 - CO - CH_2 - \underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}} - CO - OCH_3 \qquad \text{P.M. 160 pour } C_7H_{12}O_4$$

- ensuite une fraction acide identique à l'acide α méthyl γ cétopentènoïque que nous décrirons plus loin.

L'ester méthylique ainsi recueilli se présente sous forme de cristaux (T°f : 37°) dosables acidimétriquement par retour. Il est en tout point semblable à celui que l'on peut obtenir à partir d'acide alcool pur et d'alcool méthylique absolu par chauffage à température d'ébullition en présence de traces d'acide para-toluènesulfonique.

Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que lors de l'extraction continue à l'éther, une partie de l'alcool méthylique qui n'a pas été chassé au cours de la distillation et l'eau acide, qu'il entraîne, passent dans le ballon récepteur. La solution éthérée extractive recueillie dans ce ballon va donc se trouver chauffée en milieu acide, condition favorable à la formation d'ester.

L'action deshydratante du mélange acéto-chlorhydrique permet de passer aisément de l'acide cétol au dérivé éthylénique correspondant :

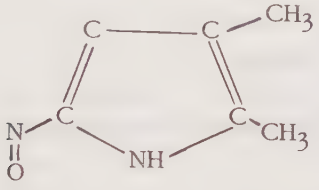
$$CH_3 - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - CH\boxed{2} - \underset{\underset{CO_2H}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}} - \boxed{OH} \xrightarrow[HCl]{CH_3CO_2H}$$

$$CH_3 - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - CH = \underset{\underset{CO_2H}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}} + H_2O$$

On obtient l'acide α méthyl γ cétopentène-2-3 oïque ou acide α méthyl β acétylacrylique Cette réaction se fait avec un bon rendement et le produit peut-être obtenu avec une grande pureté par recristallisations successives dans le benzène.

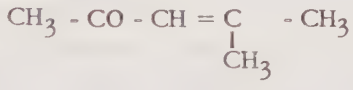
De nombreux auteurs avaient déjà préparé et décrit cet acide éthylénique Nous donnons ci-dessous un résumé de leurs travaux et des résultats qu'ils obtinrent.

1940 Ajello et Cusmano (10) . obtention de l'acide éthylénique par dégradation de 5 nitroso 2-4 diméthyl pyrrole :



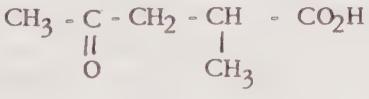
Température de fusion du produit obtenu : 98 °.

- 1947 : Alec Elce, Reginald H. Hall, Karl H.W.Tuerck (11) ; L'oxydation de l'oxyde de mésityle :



donne un rendement de 50 % après recristallisations, un produit ayant les caractères suivants : T°f : 100° -T°e/ 0,05 mm 100°.

- 1949 : R.A. Baxter, W.L. Norris, D.S. Norris (12) : Application de la méthode de Wolff (13),(14) en partant de l'acide αméthyllévulinique :



Caractéristiques du produit obtenu . après recristallisation dans le benzène : cristaux incolores, T°f : 102-102°5.

- 1951 : E.R.H. Jones, T.Y.Shen, M.C. Whiting (15) : Action du nickel tetracarbonyle $Ni(CO)_4$ sur la pent-3 ine2 one :

$$CH_3 - CO - C \equiv C - CH_3$$

l'extraction éthérée donne un solide hétérogène : T°f : 70-75°, (R % : 30 %).

Par recristallisation dans l'eau, on obtient de l'acide trans :

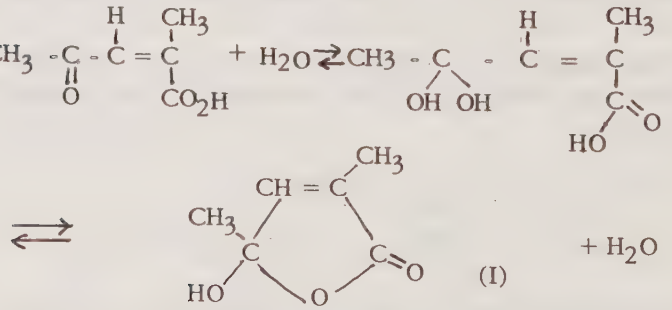
$$CH_3 - CO - \underset{H}{C} = \underset{CO_2H}{C} - CH_3$$

T°f : 96-97°. Inchangé par de nouvelles cristallisations.

Par recristallisation dans le benzène, on obtient l'acide cis, T°f : 100-101°, inchangé par de nouvelles cristallisations.

Un mélange desdeux formes fond entre 68 et 78°.

- Les cristaux que nous avons obtenus par recristallisation dans le benzène, fondent à 102°, il s'agirait d'après les travaux que nous venons de signaler de l'acide cis (15). Ce produit est acide et dosable par titrimétrie (P.M. théorique 128 pour $C_6H_8O_3$). En fait, la lecture du spectre d'absorption dans l'infra-rouge semble démontrer qu'onest en presence d'une lactone. On peut admettre que la fonction cétonique passe par une forme hydrate de cétone, ce qui conduirait au schémas suivant :



(I)

La formule (I) est en accord avec les caractéristiques du spectre infra-rouge et avec l'analyse élémentaire centésimale

L'acide éthylénique pourrait donc se présenter sous deux structures : en milieu peu ionisant, on aurait la forme lactonique instable (la molécule ayant acquis par cyclisation une certaine tension interne) tandis qu'en milieu ionisant, on aurait la forme acide ouverte (dont l'existence est justifiée par les dérivés de la fonction carbonyle obtenus).

Pour démontrer la structure de cet acide, nous avons tout d'abord cherché à mettre en évidence les changements de propriétés dus à la formation de la double liaison :

Ne possédant plus de fonction alcool en α de la fonction acide, l'acide éthylénique ne peut plus être décomposé par l'acide sulfurique concentré (le perchlorure de fer ne donne en effet plus la coloration rouge caractéristique des β dicétones).

Par contre, la présence de la double liaison permet son oxydation par la permanganate de potassium en milieu bicarbonaté :

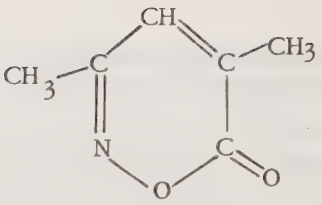
$$CH_3\text{-}CO\text{-}CH=\overset{\displaystyle CH_3}{\underset{\displaystyle CO_2H}{C}} \rightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}CHO + CH_3\text{-}CO\text{-}CO_2H$$
$$\hookrightarrow CH_3\text{-}CO\text{-}CO_2H$$

Le dosage par iodométrie (formation d'iodoforme) donne des résultats satisfaisants, mais moins précis que par acidimétrie.

Notre intérêt s'est porté sur les dérivés de la fonction carbonyle de ce composé.

La semi-carbazide nous a conduit à l'obtention de cristaux blancs à pourcentage d'azote élevé (47,5 %) dont la constitution n'a pu être définie.

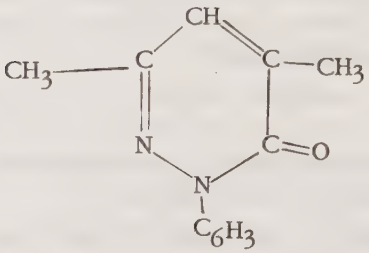
L'hydroxylamine permet la formation de cristaux neutres de diméthyl-3-5 oxo-6 orthoxazine ($T°f = 104°$), dosables acidimétriquement (méthode par retour) :



P. M. théorique : 125 pour

$C_6H_7NO_2$

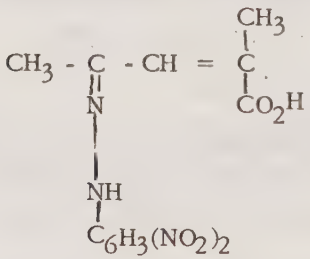
La phénylhydrazine donne elle aussi des cristaux neutres, il s'agit de la phényl-2 diméthyl-4-6 pyridazone-3 : (T°f : 136).



P.M. théorique : 200 pour

$C_{12}H_{12}N_2O$

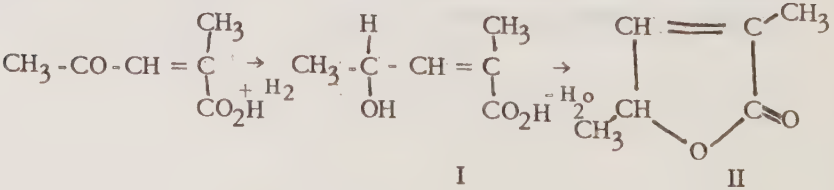
La 2-4 dinitrophénylhydrazine donne par contre des cris- acides de 2-4 dinitrophénylhydrazone (T°f : 192) :



P.M. théorique : 308 pour

$C_{12}H_{12}N_4O_6$

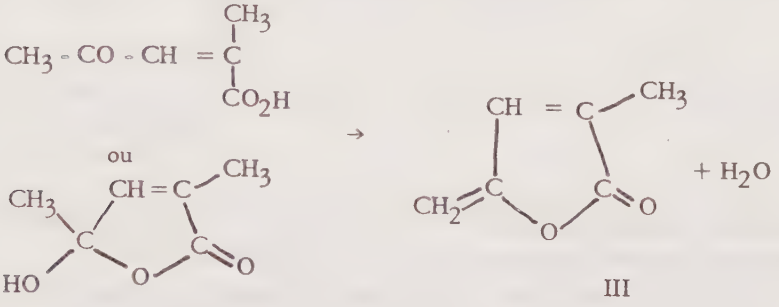
L'action hydrogénante du borohydrure de potassium devrait nous conduire par l'intermédiaire de l'acide α méthyl γ hydroxy pentènoïque instable (formule I), au méthyl-I pentène-2 olide-4-1 (formule II).



I II

En fait nous n'avons pu isoler cette lactone à l'état pur de façon certaine, elle semble en effet être très instable et mal résister à la chaleur et à la conservation.

Nous référant aux travaux de E Stöcklmayer et Th Meinhard (16), nous avons expérimenté l'action déshydratante à chaud d'un mélange acéto sulfurique sur notre acide ethylénique en vue de l'obtention de méthyl 2 pentadiène 2 4 olide 4-I (formule III) .



IV III

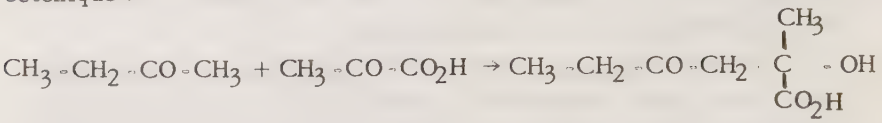
Cette réaction semble justifier la possibilité pour l'acide éthylénique d'exister sous forme d'isomère lactonique (formule IV). La structure de l'olide qui se trouve normalement à l'état liquide (T°e : 45-50° / 0,02 mm), a été confirmée par l'étude spectographique (I.R. et U.V.) Aux rayons ultra-violets en particulier, on peut constater une baisse de l'absorption en ajoutant à la solution du produit une goutte de lessive de soude (ouverture du cycle) fait déjà signalé par les auteurs. Si on abandonne quelques jours le produit à température ordinaire, il cristallise : ces cristaux (T°f 155°) seraient le résultat d'une polymérisation.

Condensation de l'acide pyruvique avec la méthyléthylcétone

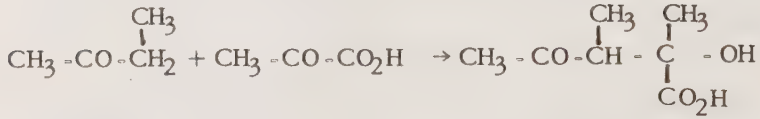
Cette condensation a été réalisée dans les mêmes conditions que pour l'acétone.

Ayant admis que l'hydrogène mobile était fourni par la cétone, deux cas restent encore possibles :

- L'hydrogène mobile est fourni par le CH_3 en α de la fonction cétonique :



- L'hydrogène mobile est fourni par le CH_2 :

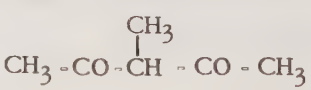


Comme le démontre la suite de nos travaux, cette hypothèse est seule susceptible de rendre compte des résultats obtenus.

On obtient dans ces conditions l'acide α hydroxy α-β diméthyl γ cétopentanoïque. C'est un produit liquide (T°e : 114°/0,05 mm), directement dosable par acidimétrie (P.M. théorique : 160 pour $C_7H_{12}O_4$) qui s'obtient avec un rendement de l'ordre de 30 %). L'analyse élémentaire centésimale et l'étude du spectre infrarouge s'accordent avec la structure retenue.

Par chauffage en présence de NaOH N, on régénère les constituants.

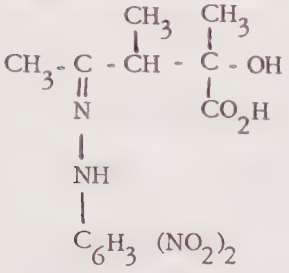
L'action décarbonylante de l'acide sulfurique concentré permet l'obtention d'une β dicétone qui donne une coloration rouge vineux avec le perchlorure de fer. On est donc en présence d'une dicétone ramifiée : la méthylacétylacétone :



(une cétone linéaire donnerait une coloration rouge franc. C'est ce que nous aurions obtenu dans le cas de la première hypothèse de condensation, car la décarbonylation aurait donné de l'acétylméthylcétone :

Le dosage par iodométrie s'est révélé plus imprécis que pour l'acide cétol de terme inférieur.

Nous n'avons obtenu qu'un seul dérivé caractéristique de la fonction carbonyle : la 2-4 Dinitrophénylhydrazone :

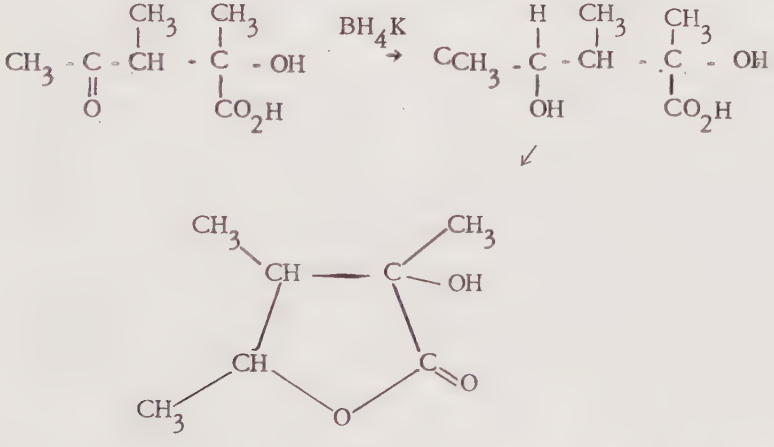


P.M. théorique : 340 pour $C_{13}H_{16}N_4O_7$.

Elle se présente sous forme de cristaux (T°f : 189-190°).

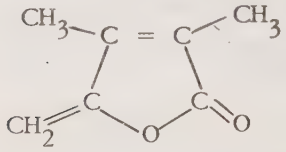
La phénylhydrazone ne permet d'isoler que des goudrons ; l'hydroxylamine donne une très faible quantité de cristaux neutres dont nous n'avons pas pu élucider la constitution (probablement s'agit-il du dérivé cyclisé orthoxazinique) et la semi-carbazone ne semble plus réagir.

L'hydrogénation par le borohydrure de potassium nous a permis d'accéder à l'α hydroxy α-β-γ triméthyl-butyrolactone .



c'est un liquide (T°e : 64°/0,07 mm) que nous avons pu, comme pour le terme inférieur, doser par retour (P.M. théorique : 144 pour $C_7H_{12}O_3$). Sa structure est confirmée par l'étude du spectre infrarouge.

L'action déshydratante du mélange acéto-chlorhydrique ne nous a pas permis de préparer l'acide éthylénique correspondant. La réaction, même par un contact à chaud peu prolongé, va jusqu'au stade de deshydratation ultérieur et l'on isole le diméthyl-2-3 pentadiène-2-4 olide-4-1 :



P.M. théorique : 124 pour

$C_7H_8O_2$.

Il se présente sous formede liquide incolore (T°e : 46°/ 0,03 mm) qui possède les mêmes caractéristiques spectographiques que le terme inférieur.

PARTIE EXPERIMENTALE

NOTES PRELIMINAIRES GENERALITES

A- les MATIERES PREMIERES :

Acide pyruvique

Cet acide est généralement préparé par la méthode indiquée par Simon (17), ou plus aisément peut être, par celle que préconisa De Jong (18), toutes deux basées sur l'action deshydratante du bi sulfate de potassium sur l'acide tartrique.

Nous avons, en fait, utilisé le produit commercial (teneur en acide : 95 %) provenant du laboratoire «Synthèses et catalyses», conservé au réfrigérateur.

Le produit employé doit toujours être de préparation récente, l'acide pyruvique donnant par conservation un produit de condensation bimoléculaire (19), (20)

Acétone

Le produit commercial ordinaire a été desséché et rectifié.
Mode opératoire :

Dans un ballon de deux litres à deux tubulures, on verse 1,5 l d'acétone commercial. A l'une des tubulures est adapté un réfrigérateur à reflux efficace. On porte le liquide à température d ebullition et l'on ajoute par la deuxième tubulure de petites quantités de permanganate de potassium cristallisé, jusqu'à persistance de la coloration violette La deshydratation est alors effectuée par 100 g de sulfate de magnésium cristallisé anhydre Le mélange est porté de nouveau à température d'ébullition, puis filtré sur coton après refroidissement Il ne reste plus qu à rectifier le liquide obtenu (T°e : 56°5).

Méthyléthylcétone

On a utilisé le produit commercial pur. (T°e = 79°5)

Alcool méthylique absolu anhydre :

Ce produit a été utilisé pour la préparation d'esters méthyliques. Mode opératoire :

5 g de Magnésium sec et propre et 0,5 g d'iode bi-sublimé sont mis dans un ballon de deux litres à fond rond en Pyrex que l'on surmonte d'un réfrigérant à reflux. Après avoir versé 50 à 70 ml d'alcool méthylique à travers ce réfrigérant, on chauffe au B.M. jusqu'à ce que tout l'iode disparaisse (si l'on n'a pas obtenu un important dégagement d'hydrogène, on ajoute une nouvelle quantité d'iode de 0,5 g). On continue à chauffer jusqu'à ce que tout le magnésium soit converti en méthoxyde (ce qui demande quelques heures). On ajoute alors 900 ml d'alcool méthylique et l'on porte 30 minutes à température d'ébullition sous reflux.

On rectifie enfin en séparant les 25 premiers ml. (T°e : 65°).

B - DESCRIPTION DE CERTAINS MODES OPERATOIRES GENERAUX :

Méthodes d'extractions :

Les produits de réaction sont extraits de la manière suivante :

Le mélange réactionnel est franchement acidifié par l'acide sulfurique dilué au 1/5 en volume, puis épuisé par l'éther dans une ampoule de décantation par trois extractions successives, suite d'opérations que nous nommons «extraction simple». Dans le cas de produits très hydrosolubles, on opère par extraction continue de durée convenable dans un appareil adéquat.

Dans les deux cas, la solution éthérée est agitée avec une solution de bicarbonate de potassium à 20 % afin d'extraire la fraction acide. La couche bicarbonatée isolée est alors acidifiée par l'acide sulfurique dilué et épuisée par l'éther comme dans l'extraction initiale.

Les solutions éthérées (l'une contenant la fraction acide, l'autre contenant la fraction dite «neutre»), sont lavées par quelques millilitres d'eau, séchées sur du sulfate de magnésium anhydre, puis filtrées avant évaporation.

Distillations

Les distillations de produits bruts sont conduites de la manière suivante :

Le liquide à distiller est placé dans un ballon Claisen à courte colonne Vigreux. Un tube capillaire fournit une très légère rentrée d'air permettant une distillation régulière. Les fractions les plus volatiles sont distillées sous le vide de la trompe à eau, le ballon étant chauffé dans un bain d'alliage de Wood jusqu'à une température de celui-ci de 110°. Le fractionnement des produits plus lourds se fait sous le vide de la pompe à huile, après avoir laissé retomber la température du bain que l'on augmente progressivement suivant les besoins, dès que le vide a atteint une valeur convenable.

Dosages acidimétriques

Dosage direct.

Ces dosages sont effectués par la soude N/10 sur des quantités de substances comprises entre 0,100 et 0,200 g préalablement dissoutes dans quelques millilitres d'alcool neutralisé. L'indicateur utilisé est la phénolphtaleine.

Dosage «par retour»

A la même quantité de substance dans les mêmes conditions, on ajoute une quantité convenable de soude N/10 et on laisse en contact une demi-heure (dans un pèse-filtre à couvercle rodé) : on titre alors l'excès de soude n'ayant pas réagi par de l'acide chlorhydrique N/10.

Points de fusion

Les points de fusion ont été déterminés au moyen d'un bloc chauffant à gradient de température, type Kofler.

Analyse élémentaire centésimale

Ces analyses ont été effectuées dans les services de Monsieur le Professeur Schreiber à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Strasbourg.

Caractérisation de l'azote :

Dans un tube à essai en verre ordinaire bien sec, on met environ 0,05 g de la substance à analyser et un morceau de sodium du volume d'un pois. On chauffe doucement jusqu'à fusion du sodium puis on porte au rouge jusqu'à fin de la réaction du sodium sur la substance organique. On plonge alors le fond du tube dans un bécher contenant une dizaine de millilitres d'eau distillée. Au contact de l'eau, le tube se brise : on triture soigneusement les morceaux de verre afin de dissoudre la substance formée et l'on filtre la liqueur. Dans le cas d'un corps azoté, on recueille ainsi une solution de cyanure de sodium, que l'on caractérise par la formation de Bleu de Prusse :

Il suffit de dissoudre un cristal de sulfate ferreux dans le filtrat, de tiédir légèrement, puis d'acidifier par quelques gouttes d'acide chlorhydrique pour observer la coloration et le précipité bleu caractéristique.

Le sulfate ferreux contient généralement suffisamment de sel ferrique pour qu'il ne soit plus nécessaire d'en ajouter.

PREMIERE PARTIE

CONDENSATION DE L'ACIDE PYRUVIQUE AVEC L'ACETONE : ETUDE DES PRODUITS OBTENUS ET DE LEURS DERIVES.

CHAPITRE I

L'ACIDE α HYDROXY α METHYL γ CETOPENTANOIQUE

A - LES PREMIERS ESSAIS DE CONDENSATION

Nous avons étudié les conditions de condensation décrites ci-après.

Diéthylamine à froid :

Pyruvate d'éthyle	23,2 g (0,2 M)
Acétone	28,8 g (0,5 M)
Diéthylamine	2 ml
Alcool absolu	4 ml

La solution alcoolique de diéthylamine est ajoutée peu à peu au mélange pyruvate-acétone, en refroidissant dans un bain de glace. L'ensemble est abandonné 24 heures au réfrigérateur.

Une première fois, après ce laps de temps, nous avons essayé de distiller directement le mélange réactionnel sans neutraliser, mais la décomposition intervenant, nous dûmes rapidement arrêter l'opération.

Sur un autre mélange préparé dans les mêmes conditions, nous avons préalablement effectué une extraction simple à l'éther après acidification et relargage par du sulfate d'ammonium.

La distillation ne nous donna aucun produit utilisable.

Potasse aqueuse :

Acide pyruvique	8,8 g (0,1 M)
Acétone	23 g (0,4 M)
KOH en pastilles	9,2 g (0,2 M)
Eau distillée	150 ml

La potasse est dissoute dans l'eau distillée, puis on verse l'acide pyruvique par petites quantités en refroidissant le mélange dans un bain de glace. On ajoute enfin l acétone On laisse le tout au réfrigérateur pendant 12 heures.

Le mélange réactionnel est alors acidifié et extrait en continu pendant 8 heures. Après séchage filtration et évaporation de la solution éthérée, on obtient environ 5,600 g d un liquide jaune visqueux Le titrage acidimétrique direct donne un P.M. de 187 et par retour de 175 (l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoique a un P.M. de 146)

Par distillation sous vide poussé, on recueille à 104°/0,04 mm 2 340 g d'un liquide jaune foncé, très visqueux. P.M. déterminé acidimétriquement : 149,3.

Le rendement exprimé en acide cétol est de 16 % du rendement théorique.

B - CONDENSATION PAR LA POTASSE EN SOLUTION METHYLIQUE

Cette méthode donnant les meilleurs rendements, nous l'avons adopté pour la préparation de l'acide cétol.

Acide pyruvique	88 g (I M)
Acétone	232 g (4 M)
Potasse en pastilles	112 g (2 M)
Alcool méthylique	1500 ml.

Mode opératoire.

On dissout la potasse dans l'alcool méthylique, puis, tout en refroidissant dans un bain de glace on ajoute par petites portions l'acide pyruvique il y a alors formation d'un précipité blanc de pyruvate de potassium. L'acétone est enfin additionnée, après quoi le mélange est abandonné 24 heures à la température du laboratoire.

Ce temps écoulé, le précipité de pyruvate s'est dissout ; on neutralise la potasse en excès par de l'acide sulfurique au 1/5 (environ 70 ml) en présence de deux gouttes de phénolphtaleine. Le

précipité de sulfate de potassium obtenu étant très tenu et difficilement séparable par filtration, on centrifuge le mélange réactionnel à 2 000 T/ mn pendant 20 minutes et on décante le liquide surnageant. On chasse l'alcool méthylique du mélange par distillation sous pression réduite au B.M. tiède ; la liqueur résiduelle est franchement acidifiée par de l'acide sulfurique au 1/5 (environ 110 ml), filtrée sur papier et les produits de condensation sont extraits en continu à l'éther pendant 8 heures.

La solution extractive est séchée, filtrée et l'éther est évaporé.

Distillation :

- T°e : 25° / 15 mm : une faible quantité d'eau
- T°e : 55° / 0,3 mm : Environ 2 g d'un liquide mobile, incolore, odorant, neutre vis à vis d'une solution de bicarbonate de potassium.

  La constitution de cette fraction n'a pu être définie.

- T°e : 115° / 0,05 mm : 44,5 g d'un liquide jaune, odorant visqueux.
  P.M. déterminé acidimétriquement : 146,6.
  P.M. théorique pour l'acide cétol ($C_6H_{10}O_4$) : 146; d = 1,200; $n_D^{20,4}$ = 1,4620.
  R.M. calculée : 33,5 ; théorique 33,18.

Rendement :

Le rendement est de 30 % du rendement théorique pour la production d'acide cétol.

Dans le tableau ci-dessous, nous donnons les quantités de distillat obtenues au cours de différentes préparations :

Lots	1	2	3	4
Quantité distillée	33 g	41 g	37 g	44 5 g

Ces rendements assez différents (nous avons pris des cas extrêmes) sont en grande partie dus à une distillation incomplète de l'alcool méthylique. Lors de l'extraction continue, le reste de cet alcool et l'eau qu'il entraîne passent dans un ballon collecteur. Le liquide recueilli dans ce ballon se trouvant alors en surchauffe, les produits extraits vont subir un début de résinification.

Il est donc très important de chasser tout l'alcool méthylique.

Purification :

On dissout l'acide cétol dans partie égale de benzène à chaud Il cristallise à froid et l'on sépare les cristaux ainsi formés par filtration sur un filtre en verre fritte G2, adapté sur une fiole à vide. On les lave à l'éther de pétrole et on les redissout dans partie égale de benzène à chaud, etc... Après trois recristallisations successives on obtient des cristaux blancs, très légèrement hygroscopiques. (Le rendement n'est plus alors que de 25 %, mais il est possible de récupérer une partie de l'acide passé dans les eaux mères benzéniques par concentration de celles-ci). T°f : 64°.

P.M. déterminé acidimétriquement : dosage direct : 147-146,9.
dosage par retour : 146,1 - 146.

Analyse élémentaire centésimale :

Pourcentage théorique : C % : 49,3 H % : 6,85 %
« expérimental : C % : 49,9 « : 6,95 .

Etude du spectre infra-rouge :

L'analyse spectrale a été pratiquée sur 15 mg de produit dissout dans 0,2 ml de chloroforme.

On peut distinguer sur la courbe des bandes d'absorption suivantes :

Sous les longueurs d'onde de 2,92 et 3,2 microns : deux bandes d'absorption moyenne correspondant à l'hydroxyle associé de la fonction acide.

Sous 3,42 microns : une bande d'absorption forte correspondant au groupement C-H.

Sous 5,82 et 5,88 microns : deux bandes d'absorption très fortes presque confondues : la première correspondant au C = O cétonique, la seconde au C = O acide.

Sous 6,84 et 7,24 microns : deux bandes d'absorption forte correspondant aux groupements méthyles.

C - REACTIONS DE CARACTERISATION DE L'ACIDE α HYDROXY α METHYL CETOPENTANOIQUE :

1°/Action de la soude à chaud - Mise en évidence de l'acétone :

0,200 g d'acide cétol sont chauffés à ébullition en présence de 2 ml de soude à 33 %. L'acétone libérée est distillée dans un tube à essai contenant quelques millilitres d'eau.

A 5 ml de solution acétonique, on ajoute X gouttes de solution d'Iode N/10 et 1 ml de soude à 33 %. On constate la formation d'un précipité jaune et le dégagement d'une odeur caractéristique d'iodoforme.

2°/Mise en évidence de la fonction à alcool :

A 0,200 g d'acide, on ajoute 2 ml d'acide sulfurique concentré. On chauffe le tout au B.M. et, quand le dégagement gazeux a cessé, on verse la liqueur sipureuse obtenu dans 5 ml d'eau. On laisse refroidir avant d'extraire par quelques millilitres d'éther.

Une partie de la solution éthérée est évaporée dans un tube à essai. On reprend le résidu par quelques gouttes d'alcool, et l'on ajoute une goutte de perchlorure de fer : on obtient alors une belle coloration rouge mettant en évidence la formation de β dicétone.

3°/Dosage par l'iode en milieu alcalin :

Acide cétol	0,100 g
Eau distillée	20 ml.
I N/10	100 ml.
Lessive de NaOH	10 ml.
SO_4H_2 au 1/5	50 ml.
$S_2O_3Na_2$ N/10	N ml.

A l'acide préalablement dissout dans l'eau, est ajoutée la solution d'iode N/10. On alcalinise par la lessive de soude : il y a alors formation d'un précipité jaune et dégagement d'une nette odeur d'iodoforme. On laisse 5 minutes en contact.

La liqueur est acidifiée par l'acide sulfurique et l'excès d'iode n'ayant pas réagi est titré par la solution décinormale d'hyposulfite.

On obtient un P.M. de 132. Théorie pour l'acide cétol : 146.

Il y a eu une consommation d'iode supérieure de 10 % à la consommation théorique prévisible pour l'acide cétol, probablement due au fait que la soude a régénéré une partie des constituants de l'acide.

4°/ Action de la semi-carbazide :

Acide cétol	1 g
Eau distillée	2 ml
NaOH N/1, Q.S.P. neutraliser	N ml.
Chlorhydrate de semi-carbazide N/2	4 N ml.
NaOH N/1	1,2 x N ml.

L'acide est dissout dans l'eau et neutralisé par la soude N/1 en présence de II gouttes de phénolphtaleine. Le nombre N de millilitres de NaOH N/1 nécessaire permet de calculer celui de chlorhydrate de semi-carbazide que l'on ajoute ensuite. Le pH est enfin partiellement remonté par 1,2 x N ml de la même soude N/1.

Après abandon de 24 h à la température du laboratoire, le mélange réactionnel, limpide, est acidifié par de l'acide sulfurique au 1/5 (environ 2 ml) : il n'y a formation d'aucun précipité. On extrait en continu en pratiquant la suite d'opérations décrite dans les «notions préliminaires».

On obtient ainsi :

- Une dizaine de mg d'un liquide légèrement visqueux, incolore et neutre dont la constitution n'a pu être définie.

- 610 mg d'un liquide incolore, visqueux, acide.

P.M déterminé acidimétriquement : 207. P.M théorique de la semi-carbazone : 203 pour ($C_{13}H_{13}N_3O_4$).

Le rendement correspondrait à environ 44 % du rendement théorique

Caractérisation de l'azote par la formation de bleu de Prusse : la réaction est négative, nous ne sommes donc pas en présence de la semi-carbazone

5°/ Action de l'hydroxylamine

Acide cétol	1 g
Eau distillée	2 ml
NaOH N/1, Q.S.P. neutraliser	N ml
Chlorhydrate d'hydroxylamine N	2 x N ml
NaOH N/1	1,2 x N ml

Même mode opératoire que pour la préparation de la semi-carbazone. Après avoir abandonné le mélange 24 heures à la température du laboratoire, on acidifie par environ 2 ml d'acide sulfurique au 1/5 et l'on pratique une extraction simple à l'éther, les fractions acides et neutres étant séparées de la manière habituelle

- Fraction acide :

L'évaporation de la solution éthérée donne un liquide incolore, fortement visqueux présentant des amorces de cristallisation

Rendement : 298 mg soit 27 % de rendement théorique pour l'oxime $C_6H_{11}NO_4$

P.M. déterminé acidimétriquement 161,8 Théorie pour l'oxime 161. Recherche de l'azote par formation du bleu de Prusse réaction positive

- Fraction neutre :

L'évaporation de la solution éthérée donne 90 mg de lamelles blanches nacrées.

T°f . 101 102°. P.M. déterminé acidimétriquement (Dosage par retour) : 126. N % exp. : 10,85 %.

Ces caractéristiques correspondent à l'orthoxazine (dérivé neutre) préparée par action de l'hydroxylamine sur l'acide éthylénique.

Tof : 103-104°. P.M. théorique : 125 N % théorique : 11,2. Un mélange des deux produits fond à 102°.

Le dérivé correspondant de l'acide alcool posséderait un P.M. de 143 avec un pourcentage d'azote de 9,85 %.

6°/ Action de la phénylhydrazine :

Acide cétol	1 g
Eau distillée	2 ml.
NaOH N/1, Q.S.P. neutraliser	N ml.
Chlorhydrate de phenylhydrazine N/2	4 x N ml.
NaOH N/1	1,2 x N ml.

Même mode opératoire que pour la préparation de la semi-carbazone.

Après avoir abandonné le mélange réactionnel 24 heures à la température du laboratoire, on acidifie à l'acide sulfurique au 1/5 (environ 2 ml), il y a alors formation d'un précipité jaune. On fait une extraction simple à l'éther en séparant de la manière habituelle fraction neutre et fraction acide.

- Fraction acide :

La solution éthérée, séchée et filtrée est immédiatement évaporée sous vide. On obtient ainsi des cristaux jaune-orangés qui, après trois lavages à l'éther de pétrole, sont séchés dans un exsicateur. Ces cristaux sont de mauvaise conservation et brunissent à la longue.

Rendement : 0,500 g soit 31 % du rendement théorique pour la phénylhydrazone $C_{12}H_{16}N_2O_3$.

Tof : 148°. P.M. déterminé acidimétriquement : 238,7, théorie : 236. N % exp. 11,7, théorique : 11,87.

- Fraction neutre :

En évaporant la solution éthérée comme nous l'avons vu pour la fraction acide, on obtient des cristaux jaune-rougeâtres baignant dans un peu de liquide sirupeux de la même couleur, soit un total de 0,490 g de produit.

La purification se fait par lavage avec un mélange à parties égales d'éther de pétrole et de benzène, puis par deux lavages à l'éther de pétrole seul On obtient environ 0,200 g de cristaux beiges que l'on sèche dans un exsicateur.

Tºf : 94ºN%exp : 13,20 - 12,85 - 13,20 . N % théorique pour le dérivé phényl pyridazinique $C_{12}H_{14}N_2O_2$ / : 12,84 %.

Remarque :

Dans les deux cas, il est très difficile d'obtenir ces cristaux purs, car leur mise en solution donne des goudrons rougeâtres qui ne veulent plus recristalliser C'est pourquoi l'évaporation des solutions éthérées doit se faire le plus rapidement possible

7º/ Action de la 2-4 Dinitrophénylhydrazine :

Acide cétol	0,370 g (1/400M)
Alcool à 95º	2 ml.
2-4 D.N.P.H. en sol. Phosphorique à 0,25M	10 ml.

A l'acide, préalablement dissout dans l'alcool, est ajouté le réactif hydrazinique.

Après avoir abandonné le mélange 24 heures au réfrigérateur, on sépare le précipité orangé obtenu, par filtration sur un filtre en verre fritté G 2 et on le lave à l'alcool. La purification s'effectue par dissolution dans 2 millilitres d'alcool à chaud, puis recristallisation par séjour de 24 heures au réfrigérateur, cet ensemble d'opérations étant répété trois fois.

Rendement : Le séchage dans un exsicateur laisse 0,567 g de poudre cristalline jaune citron, soit 69,5 % du rendement théorique pour la 2-4 dinitrophénylhydrazone $C_{12}N_{14}N_4O_7$.

Ces cristaux sont acides vis à vis des solutions bicarbonatées, mais indosables par acidimétrie, l'addition de soude donnant un liquide noir à aspect de goudron.

Tºf : 179º.
Analyse élémentaire centésimale .

Pourcentage théorique :	C % : 44,21	H % : 4,29	N % 17,2
« expérimental : «	: 44,06 «	: 4,84 «	17,4
	44,14	4,46	17,19

8°/Hydrogénation par le borohydrure de potassium :

Acide cétol	14,6 g (1/10 M)
CO_3KH	14 g (1,4/10 M)
Eau distillée, Q.S.P. dissoudre le bicabonate	5,4 g (1/10 M)
BH_4K	

On verse avec précautions la solution aqueuse de bicarbonate sur l'acide cétol, (effervescence) puis on ajoute par petites quantités le borohydrure de potassium. Après avoir abandonné le mélange quelques heures à la température du laboratoire, on lave à l'éther afin d'extraire les éventuelles fractions neutres, on acidifie par l'acide sulfurique au 1/5 (environ 40 ml), on filtre et on extrait en continu à l'éther pendant 8 heures. La solution éthérée est séchée, filtrée et évaporée.

- Essai d'isolement de l'acide α hydroxy α méthyl γ hydroxy- pentanoïque :

Une petite fraction du résidu d'évaporation est séchée pendant plusieurs jours dans un exsicateur. On obtient un liquide sirupeux, jaunâtre, présentant des amorces de cristallisation.
P.M. déterminé acidimétriquement : Dosage direct : 275.
Dosage par retour : 141.

P.M. théorique de l'acide α hydroxy α méthyl γ hydroxy pentanoïque 148 (pour $C_6H_{12}O_4$).

Ces résultats sembleraient indiquer la formation d'un dimère de l'acide recherché, résultant de l'estérification de la fonction-acide d'une molécule par une fonction alcool de l'autre molécule (P.M. théorique : 278 pour $C_{12}H_{22}O_7$).

- Obtention de la butyrolactone :

Si l'on distille la totalité du résidu d'évaporation de la solution éthérée, on obtient les résultats suivants :
T°e : 80°/0,09 mm : un liquide jaune, mobile, qui cristallise au bout d'un certain temps. $n_D^{23,6} = 1,4530$.

Purification :

On dissout le produit à chaud dans deux volumes d'oxyde d'isopropyle. On laisse recristalliser à froid, on filtre sur un filtre

en verre fritté G 2 et on lave à l'oxyde d'isopropyle. Après deux recristallisations, on obtient des cristaux blancs
P.M. acidimétrique par retour après 10 minutes de contact au B.M. 128. Théorie pour la lactone : 130
T°f 53°.
Analyse élémentaire centésimale :

% théorique :	C % : 55,4	H % : 7,69	O % : 36,91
% expérimental :	« : 55,7	« : 7,63	O % : 36,7

Rendement : 3,500 g soit 27 % du rendement théorique pour

$C_6H_{10}O_3$

Remarque

Nous avons aussi préparé la lactone à partir de l'acide cétol non distillé : on se souvient que le mélange réactionnel provenant de la condensation de l'acide pyruvique et de l'acétone est soumis à une extraction continue à l'éther ; c'est sur le résidu d'évaporation de cette solution éthérée que nous avons pratiqué l'hydrogénation suivant le même mode opératoire.

Distillation

T°e : 77°/0,03 mm : un liquide mobile, incolore. $n_D^{23,8} = 1,4473$

Ce produit cristallise assez rapidement.
En fractionnant le produit précédemment distillé on obtient une température d'ébullition de 70°/0,07 mm.

Purification :

Comme nous l'avons décrit plus haut par deux recristallisations dans l'oxyde d'isopropyle On obtient des cristaux blancs
P.M. déterminé acidimétriquement (Dosage par retour) : 131,3.
Théorie : 130. T°f : 53°.
Analyse élémentaire centésimale :
% expérimental : C % 55,5 . 55,8 H % : 7,61 . 7,72

Rendement : compte tenu du rendement de la condensation, le rendement de l'hydrogénation elle même est de l'ordre de celui vu plus haut.

Etude du spectre infra-rouge :

Le spectre a été fait dans les mêmes conditions que pour l'acide cétol.

On relève sur la courbe les bandes d'absorption suivantes :
Sous les longueurs d'onde de 2,84 et de 2,94 microns : deux bandes d'absorption (la première moyenne, la deuxième forte) correspondant à l'OH.

Sous 3,39 microns : une bande (absorption forte) correspondant à -CH.

Sous 5,62 microns : une bande (absorption très forte) correspondant à la fonction lactonique.

Sous 6,86 et 7,20 microns : deux bandes (absorption forte) correspondant aux groupements méthyl.

D - CAS PARTICULIER : CONDENSATION DE L'ACIDE PYRUVIQUE ET DE L'ACETONE AVEC PRODUCTION D'ESTER METHYLIQUE DE L'ACIDE α HYDROXY α METHYL γ CETOPENTANOIQUE ET D'ACIDE α METHYL γ CETOPENTENOIQUE.

Nous avons déjà signalé que, pour une distillation correcte des produits de condensation, il fallait chasser soigneusement, l'alcool méthylique se trouvant dans le mélange réactionnel. Lors de nos premiers essais, nous n'avions pas attaché à cette opération l'importance qui lui revenait, c'est probablement une des raisons pour laquelle nous n'avons pas obtenu les mêmes produits au cours de la distillation.

I. Résultats obtenus au cours de nos premières distillations :

A partir des mêmes quantités d'acide pyruvique et d'acétone que pour la condensation décrite au début du Chapître, la distillation a donné :

- T°e : 25°/15 mm : une faible quantité d'eau.
- T°e : 66°/0,05 mm : 13,200 g d'un liquide jaune pâle, neutre au bicarbonate de potassium. $n_D^{20°} = 1,4393$. Mis au réfrigérateur il donne des cristaux blancs.

T°e : 103°/0,01 mm : 40,633 d'un liquide jaune qui cristallise dès distillation

Ce produit n'est autre que l'acide α méthyl γ cétopenténoïque, recristallisé trois fois dans le benzène, il présente les mêmes caractéristiques que celui préparé par deshydratation acéto-chlorhydrique de l'acide cétol : (Voir Chapitre II).

II Etude de la fraction distillant à 66°/0,05 mm :
Purification par distillation fractionnée :

On recueille la fraction de coeur qui distille à 60°5/0,01 mm. Elle se présente sous forme d'un liquide jaune pâle $n_D^{21°2} = 1,4382$. Au bout de peu de temps, le produit cristallise de lui-même. On lave les cristaux à l'éther de pétrole et on les sèche dans un exsicateur à vide.

Les cristaux blancs fondent à une température de 37°.
P.M déterminé acidimétriquement (Dosage par retour). 158,3-158,4
P.M. théorique : 160 pour l'ester méthylique de l'acide alcool, $C_7H_{12}O_4$.

Analyse élémentaire centésimale :

pourcentage théorique :	C % :	52,5 %	H %	7,5 %
« expérimental :	C % :	52,30	«	7,43
		52,45		7,44

Caractérisation de l'acide cétol

Ester méthylique	2 g.
NaOH N	40 ml.

On laisse le mélange en contact une demi-heure au B.M. bouillant. On acidifie à l'acide sulfurique au 1/5 (environ 10 ml) et on extrait l'acide alcool à l'éther. La solution éthérée est séchée, filtrée et évaporée. Sur une partie du résidu, on fait la recherche de l'acide cétol par l'action de l'acide sulfurique concentré et la coloration au perchlorure de fer (mise en évidence de la formation de β dicétone) comme nous l'avons vu plus haut. La réaction est positive.

Préparation de l'ester méthylique de référence par estérification de l'acide cétol :

Acide cétol	7,4 g (1/20 M)
Acool méthylique absolu anhydre	100 ml.
Acide paratoluènesulfonique	0,050 g.

Les réactifs sont versés dans l'ordre de leur énumération dans un ballon de 250 ml au fond duquel se trouve une pierre ponce. On fait bouillir le mélange réactionnel sous un réfrigérant à reflux efficace pendant 4 heures, après quoi on neutralise par la soude normale en présence de phénolphtaleine.

Distillation :

Quand l'alcool méthylique en excès a été chassé, on obtient :

T°e : 76°/ 0,08 mm : 1,140 g d'un liquide jaune pâle.
$n_D^{23} = 1,4385$.
P.M. déterminé acidimétriquement (dosage par retour) : 159,7
théorie pour l'ester méthylique : 160.

En présence d'un cristal de l'ester méthylique obtenu lors de la réaction de condensation, ce liquide cristallise immédiatement. On obtient des cristaux blancs dont la température de fusion est de 37°.

T°e : 104°/ 0,06 mm : 0,760 g d'un liquide jaune, visqueux, odorant. $Nn_D^{24°} = 1,4578$.
Ce produit cristallise en présence d'un cristal d'acide éthylénique, il présente les mêmes caractéristiques que celui-ci.

CHAPITRE II

L'ACIDE α METHYL γ CETOPENTENOIQUE

A PREPARATION DE L'ACIDE α METHYL γ CETOPENTENOIQUE PAR DESHYDRATATION EN MILIEU ACETO CHLORHYDRIQUE DE L'ACIDE α METHYL α HYDROXY γ CETOPENTANOIQUE

Acide cétol	10 g.
Acide acétique cristallisable	35 ml.
Acide chlorhydrique concentré	1 ml.

Le mélange réactionnel est chauffé pendanttrois heures au B.M bouillant On chasse alors l'acide acétique et l'acide chlorhydrique par distillation sous pression réduite en chauffant le ballon dans un bain-marie ne dépassant pas 45°.

Quand la distillation est terminée, on verse le résidu encore tiède dans partie égale de benzène et on laisse refroidir . on note alors la formation de cristaux que la présence d'impuretés colore en jaune. On filtre sur un filtre en verre fritté G 2 et on lave les cristaux ainsi recueillis avec une petite quantité de benzène, puis à l'éther de pétrole.

Purification :

On recristallise 3 fois dans le benzène comme nous l'avons vu plus haut. Les cristaux blancs obtenus sont séchés 3 h à l'étuve à 70°

P.M. déterminé acidimétriquement : 128-127,5. Théorie : 128. T°f : 102°.

Analyse élémentaire centésimale :

% théorique :	C% : 56,3	H % : 6,25	O % : 37,45
% expérimental :	« : 56,2	« : 6,15	

Rendement :

6,55 g soit 75 % du rendement théorique pour $C_6H_8O_3$.

Etude du spectre infra-rouge :

Le spectre a été fait dans les mêmes conditions que pour l'acide cétol :

On relève sur la courbe les bandes d'absorption suivantes :

Sous 2,96 microns : une bande d'absorption moyenne correspondant au groupement -OH

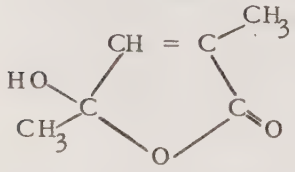
Sous 3,32 microns : une bande de faible absoprtion correspondant à la présence d'une double liaison CH=CH.

Sous 5,62 microns : une bande de forte absoprtion correspondant à une fonction γ lactonique.

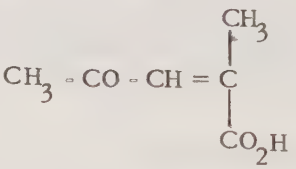
Sous 5,92 microns : une bande de faible absorption correspondant à une fonction cétonique α-β non saturée -CO-CH=C

Sous 6,84 et 7,25 microns : deux bandes de faible absorption correspondant aux groupement méthyls

Il semble donc que l'acide se trouve en presque totalité sous forme lactonisée (formule I). La forme acide (formule II) n'existant en milieu non ionisant qu'en faible quantité.



(I)



(II)

B - REACTIONS DE CARACTERISATION DE L'ACIDE α METHYL γ CETOPENTENOIQUE :

1°/ Action de l'acide sulfurique concentré :

Cette réaction nous avait servi, dans le cas de l'acide cétol à mettre en évidence la fonction α alcool En suivant le même processus, on constate la disparition de cette fonction par absence de coloration au perchlorurede fer.

2°/Mise en évidence de la double liaison .

Oxydation par le permanganate de potassium :

On dissout environ 0,100 g d'acide éthylénique dans 2 ml de solution de bicarbonate de potassium à 20 % , on ajoute alors goutte à goutte une solution de permanganate à 2 % qui se décolore avec formation d'un précipité de bioxyde de manganèse.

3°/Dosage par l'iode en milieu alcalin

Mêmes quantités et même mode opératoire que pour l'acide cétol. P.M. obtenu : 124, Théorique : 128.

4°/Action de la semi-carbazide :

On emploie les mêmes quantités et on suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol.

Dans le mélange réactionnel se forment des cristaux blancs. On acidifie par l'acide sulfurique au 1/5 (environ 2ml) et l'on sépare les cristaux par filtration sur du papier non plissé. On lave à l'eau puis à l'alcool et on laisse sécher.

On obtient ainsi 507 mg de cristaux blancs, neutres insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, dont la constitution n'a pu être définie : le pourcentage d'azote dans la molécule est en particulier de 47,5 % (théorie pour le dérivé pyridazinique : 25,15 %). Le point de fusion de ces cristaux est supérieur à 250°.

5°/Action de l'hydroxylamine

On emploie les mêmes quantités et on suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol.

- Il n'y a pas de fraction acide.
- Fraction neutre :

L'évaporation de la solution éthérée donne des cristaux blancs, nacrés, en lamelles.

Rendement : 737 mg soit 75,5 % du rendement théorique pour le dérivé orthoxazinique $C_6H_7NO_2$.

P M. déterminé acidimétriquement . (Dosage par retour après un contact avec la soude de 20 minutes sous réfrigérant à reflux) : 124 ; théorie : 125
T°f : 104° . N % expérimental : 11,15 - 11,21 %.
« théorique : 11,20 %,

6°/Action de la phénylhydrazine :

On emploie les mêmes quantités et on suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol.

- Fraction acide :

112 mg de cristaux jaunes qui se révèlent en fait être neutres au bicarbonate et qui ont les memes caractéristiques que la fraction neutre.

- Fraction neutre :

1.234 g de cristaux jaunes

- Purification :

Dissoudre dans le benzène à chaud, laisser recristalliser filtrer sur un filtre en verre fritté G 2, laver les cristaux à l'éther de pétrole, sécher dans un exsicateur.
T°f : 136°. N % expérimental : 14,1 - 14,2 %.
« théorique : 14 %.

Rendement au total environ 1.200 g soit 77 % du rendement théorique pour le dérivé pyridazinique $C_{12}H_{12}N_2O$.

7°/Action de la 2-4 Dinitrophénylhydrazine :

Acide éthylénique	0,640 g (1/200 M)
Alcool à 95°	5 ml
2-4 D.N.P.H. en sol. phosphorique à 0,25 M :	20 ml

On suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol On obtient des cristaux jaunes acides.
T°f : aux environsde 192° (La fusion est très lente.)
N % expérimental : 18,08 - 18,10 - 18,13.
« théorique pour la 2-4 dinitrophénylhydrazone : 18,19.
Rendement . 1,173 g soit 76 % du rendement théorique pour $C_{12}H_{12}N_4O_6$.

8°/Hydrogénation par le borohydrure de potassium

Acide éthylénique 12,8 g (1/10 M).
CO_3KH 14 g (1/4/10 M).
Eau distillée, Q S P dissoudre le bicarbonate
BH_4K 5,4 g (1/10 M).

On suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol.

Distillation

T°e : 58°/0,03 mm : un liquide incolore, très mobile, à odeur formolée (probablement due à un début de décomposition) P.M. déterminé acidimétriquement (dosage par retour après 10 minutes de contact au B.M.) : 115, théorie pour la lactone : 112.
Analyse élémentaire centésimale :

% théorique : C : 64,3 H : 7,14
% expérimental : « : 63 « : 9,35

Rendement : 6,75 g soit 60 % du rendement théorique pour $C_6H_8O_2$

Nous avons essayé de purifier notre produit par rectification, ce qui nous a donné les résultats suivants :
T°e : 91-92°/11 mm : un liquide neutre, mobile incolore. d=1,054.
$n_D^{22,3} = 1,4532$.
R.M. expérimentale : 28,86, théorique : 28,909.
P.M. déterminé acidimétriquement (dosage par retour) 112,6, théorie : 112.
Analyse élémentaire centésimale :

% théorique : C : 64,3 H : 7,14
% expérimental : « : 61,3-61,4 « : 7,36-6,90

Cette analyse qui fut pratiquée quelques jours après la distillation semble démontrer l'instabilité de la lactone

CHAPITRE III

PREPARATION DUMETHYL 2 PENTADIENE 2 4 OLIDE 4 1 PAR DESHYDRATATION EN MILIEU ACETO SULFURIQUE DE L'ACIDE α METHYL γ CETOPENTENOIQUE

Ayant pris connaissance des travaux de E.Stöcklmayer et Th. Meinhard (16) qui, à partir d'acide β acétyl β méthyl acrylique préparèrent la méthyl anemonine correspondante par deshydratation acéto-sulfurique, nous avons tenté la même expérience sur notre acide éthylénique.

Acide éthylénique	6,400 g (1/20 M)
Anhydride acétique	10 ml.
Acide acétique cristallisable	20 ml.
Acide sulfurique concentré	VII gouttes.

Les différents produits sont mis dans l'ordre de leur énumération dans un ballon de 100 ml que l'on surmonte d'un réfrigérant à reflux. On laisse le mélange réactionnel en contact pendant 45 minutes au bain-marie bouillant où il prend une couleur verte, après quoi on le verse dans 200 ml d'eau. On ajoute alors du bicarbonate de potassium en excès pour neutraliser l'acide acétique et l'on pratique une extraction par 3 fois 70 ml de chloroforme. La solution chloroformique est séchée sur du sulfate de magnésium et filtrée avant d'être évaporée.

Distillation :

Elle se pratique en présence d'hydrquinone.

T°e : 45-50° / 0,02 mm : Un liquide incolore, mobile, possédant une nette odeur formolée probablement due à un début de décomposition. Ce produit est neutre au bicarbonate de potassium. $n_D^{24,8}$ =1,4979. d = 1,127. R.M. expérimentale : 28,55 .

calculée : 28,458.

Rendement : 2,230 g soit 41,8 % du rendement théorique pour $C_6H_6O_2$.

Abandonné quelques jours à la température ordinaire, la majeure partie du produit cristallise. Nous avons séché ces cristaux sur une assiette poreuse, on obtient alors des cristaux blancs dont la température de fusion se situe aux environs de 155° : tandis que semble se produire leur décomposition.

Analyse élémentaire centésimale des cristaux :

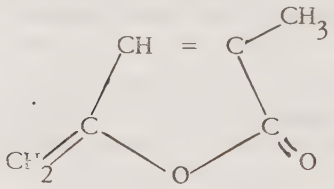
% théorique :	C % : 65,45	H % : 5,45
% expérimental :	« : 65,1 - 65,2	« : 5,13 - 5,50.

Etude du spectre ultra-violet du liquide :

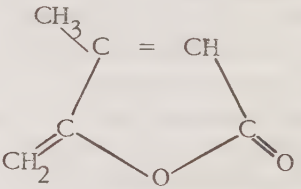
On prépare une solution M/25.000 dans de l'alcool à 95°. Le produit étant très peu soluble dans l'alcool, on filtre la solution avant de la verser dans la cuve du spectrophotomètre.

On obtient une absorption maximum pour la longueur d'onde de 260 millimicrons, caractéristique de la suite de 3 chromophores conjugés suivante : C=C-C=C-C=O. Ce qui correspondrait à la formule de notre produit (formule I).

Stöcklmayer et Meinhard (16), avaient obtenu pour un produit isomère du nôtre (formule II) la même longueur d'onde d'absorption maximum.



(I)



(II)

Si l'on ajoute une goutte de lessive de soude à 33 % dans la cuve contenant la solution, ce maximum d'absorption disparaît ce qui indique une coupure de la molécule. Ce fait avait déjà été décrit par les auteurs cités plus haut au sujet de leur produit.

Etude du spectre ultra-violet des cristaux :

Le spectre a été fait dans des conditions semblables. Nous avons toutefois utilisé une solution plus concentrée (M/1000)

pour obtenir la même absorption

L'absorption maximum se situe à 245 millimicrons

Si l'on ajoute une goutte de soude à 33 % cette absorption disparaît, une faible absorption persiste toutefois à 297 millimicrons

Ces différences avec le produit liquide semblent indiquer que l'on à affaire à un polymère de celui-ci

Etude du spectre infra-rouge du liquide.

Le spectre a été effectué dans les mêmes conditions que ceux vus précédemment

On peut noter sur la courbe, les bandes d'absorption suivantes :

Sous les longueurs d'onde de 5,60 et 5,68 microns une double bande d'absorption (absorption très forte) correspondant à une γ lactone α-β non saturée.

Sous 6,02 et 6,12 microns : deux bandes, la première de forte absorption, la seconde d absorption moyenne correspondant aux groupements C=C.

Sous 6 92 et 7,21 microns : deux bandes d absorption faible correspondant aux groupements méthyl.

Sous 7,72 microns une bande d'absorption forte correspondant au groupement $-CH=CH_2$.

Etude du spectre infra-rouge des cristaux

Les cristaux étant insolubles dans le chloroforme, le spectre a été effectué sur le produit en pastilles.

On peut lire sur la courbe, les bandes d'absorption suivantes :

Sous les longueurs d'onde de 5,68 et 5,72 microns ; une double bande d'absorption (absorption très forte (correspondant à une γ lactone α-β non saturée.

Sous 6,04 microns : une bande d'absorption mo yenne correspondant au groupement C=C.

Sous 6,90 microns : une bande d absorption moyenne correspondant au groupement CH_2.

Sous 6,93 et 7,24 microns : deux bandes d'absorption, l'une moyenne, l'autre faible, correspondant aux groupements méthyls.

DEUXIEME PARTIE

EXTENSION DE LA METHODE : CONDENSATION DE L'ACIDE PYRUVIQUE AVEC LA METHYLETHYLCETONE, ETUDE DES PRODUITS OBTENUS ET DE LEURS DERIVES

CHAPITRE I

L'ACIDE α HYDROXY α METHYL β METHYL γ CETOPENTANOIQUE

A - CONDENSATION PAR LA POTASSE EN SOLUTION METHYLIQUE :

Acide pyruvique	88 g (1 M)
Méthyléthylcétone	288 g (4 M)
Potasse en pastilles	112 g (2 M)
Alcool méthylique	1500 ml

Le mode opératoire suivi est le même que pour la condensation de l'acide pyruvique avec l'acétone.

Distillation :

- T°e : 25°/15 mm : une faible quantité d'eau.
- T°e : 28°/0,05 mm : 1,5 g d'un liquide jaune neutre.
  P.M. déterminé acidimétriquement (Dosage par retour) 193.
  La constitution de cette fraction n'a pas été déterminée.
- T°e : 116-118°/0,06 mm : Un liquide jaune, assez visqueux,
  P.M. déterminé acidimétriquement : 168, théorie pour l'acide cétol : 160.

Rendement :

Tableau du rendement en acide cétol obtenu au cours de différentes préparations Le rendement maximum de 54 g correspond à 33,8 % du rendement théorique pour $C_7H_{12}O_4$

Lots	1	2	3	4
Quantité distillée	37 g	44 g	41 g	54 g

Purification :

On reprend la fraction acide par une solution bicarbonatée à 20 % (environ 150 ml). On lave à l'éther puis on acidifie à l'acide sulfurique au 1/5 (environ 50 ml) avant d'extraire en continu à l'éther pendant 8 heures. La liqueur éthérée est séchée, filtrée et évaporée.

Distillation : On recueille la fraction de coeur qui passe à 114°/ 0,05 mm. Elle est constituée par un liquide jaune très visqueux qui distille lentement.

$n_D^{22°}$ = 1,4686 . d = 1,161 . R.M. expérimentale : 38,17
calculée : 37,700.

P.M. déterminé acidimétriquement : 160,3, théorie : 160.

Rendement : 37 g soit 21,3 % du rendement théorique pour l'acide cétol.

Analyse élémentaire centésimale :

% théorique :	C : 52,5	H : 7,5
« expérimental :	« : 52,05-52,04	« : 7,42-7,14

Etude du spectre infra-rouge :

Le spectre a été effectué dans les mêmes conditions que pour l'acide cétol de terme inférieur.

On peut relever sur la courbe, les bandes d'absorption suivantes :

Sous la longueur d'onde de 2,76 microns : une bande de faible absorption correspondant à un -OH libre.

Sous 3 microns : une bande de forte absorption correspondant à un -OH associé.

Sous 3,40 microns : une bande de forte absorption correspondant au groupement CH.

Sous 5,68 microns : une bande d'absorption (absorption très forte) correspondant au carbonyle cétonique.

Sous 5,82 microns : une bande d'absorption (absorption très forte) correspondant au carbonyle acide.

Sous 6,84 et 7,24 microns : deux bandes de forte absorption correspondant au groupement méthyl.

Sous 7,10 microns : une bande de faible absorption correspondant à la fonction acide.

B REACTIONS DE CARACTERISATION DE L'ACIDE α HYDRO XY α METHYL β METHYL γ CETOPENTANOIQUE

1°/ Action de la soude à chaud Mise en évidence de la méthyl-éthylcétone :

On suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol de terme inférieur. On peut noter à ébullition le dégagement d'une nette odeur de méthyléthylcétone.

La formation d'iodoforme sur le distillat peut se pratiquer de la même façon que nous avons vu pour l'acide cétol.

2°/ Mise en évidence de la fonction α alcool :

On suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol de terme inférieur. La réaction est positive (mise en évidence de la formation de β dicétone par la coloration rouge vineux obtenue avec le perchlorure de fer)

3°/ Dosage par l'iode en milieu alcalin

En employant les mêmes quantités que pour l'acide cétol de terme inférieur et en suivant le même mode opératoire, on obtient un P.M. de 180 (théorie : 160).

A titre de vérification, nous avons dosé par la même méthode la méthyléthylcétone et l'acide pyruvique.

Dosage de la méthyléthylcétone :

Par pesée de 7,2 g de cétone, nous avons préparé une solution N/10 de ce corps.

Nous avons pratiqué notre dosage sur les quantités suivantes :

Méthyléthylcétone N/10	5 ml.
Iode N/10	50 ml.
Lessive de soude	5 ml.
SO_4H_2 1/5	25 ml.
$S_2O_3Na_2$ N/10	N ml.

Nous avons ainsi obtenu un P.M. de 63,2 pour un P.M. théorique de 72.

Dosage de l'acide pyruvique .

Nous avons préparé une solution N/10 d'acide pyruvique que nous avons titré par acidimétrie. Le dosage pratiqué avec les mêmes quantités que pour la méthyléthylcétone nous a donné compte tenu du coefficient de correction de la solution, un P.M. de 88,2 (théorie : 88,1).

4°/ Action de la semi-carbazide :

On emploie les mêmes quantités et on suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol de terme inférieur.

On obtient ainsi 294 mg d'un liquide sirupeux, jaunâtre, acide au bicarbonate de potassium.

La recherche de l'azote par formation de bleu de Prusse donne un résultat négatif. La détermination acidimétrique du P.M. (143) et la formation d'iodoforme semble démontrer qu'il s'agit de l'acide de départ (P.M. = 160).

5°/ Action de l'hydroxylamine :

On emploie les mêmes quantités et on suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol de terme inférieur.

- Fraction acide :

154 mg de liquide sirupeux incolore,

La recherche d'azote ayant rendu un résultat négatif, le P.M. déterminé acidimétriquement (181,8 par dosage direct et 163,5 par retour) et la formation d'iodoforme, nous font admettre qu'il s'agit probablement de l'acide de départ. (P.M. : 160).

- Fraction neutre :

Elle est représentée par 77 mg de cristaux jaunâtres.

Le faible rendement d'obtention de ces cristaux ne nous a pas permis de les purifier. Nous avons néanmoins déterminé acidimétriquement leur P.M. (dosage par retour après une demi-heure de contact au B.M. bouillant) : soit 141,5. (Théorie pour l'orthoxazine : 157).

La recherche de l'azote a donné un résultat positif.

6°/ Action de la phénylhydrazine :

On emploie les mêmes quantités et on suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol de terme inférieur

Les fractions acide et neutre sont séparées de la manière habituelle, et les solutions éthérées sont immédiatement évaporées sous vide. Malgré ces précautions, on n'obtient que des produits rougeâtres à consistance de miel qui ne veulent plus recristalliser.

- Fraction acide :

222 mg soit 14 % du rendement théorique pour la phénylhydrazone $C_{13}H_{18}O_3N_2$

La détermination acidimétrique du P.M. nous a donné un résultat de 418 pour une théorie de 250,13.

- Fraction neutre :

918 mg soit 63,5 % du rendement théorique pour le dérivé pyridazinique $C_{13}H_{16}O_2N_2$

Un essai de dosage par retour après un contact d'une demi-heure au B.M. bouillant ne laisse apparaître qu'une infime consommation de soude

7°/ Action de la 2-4 Dinitrophénylhydrazine :

Acide cétol	0,800 g (1/200 M)
Alcool à 95°	2 ml.
2-4 D.N.P.H. en sol. phosphorique à 0,25 M :	10 ml.

On suit le même mode opératoire que pour l'acide cétol de terme inférieur. Mais le précipité à séparer étant très tenu, on le filtre sur un filtre en verre fritté G 4. Le produit recueilli est purifié de la manière habituelle.

Rendement : 615 mg de cristaux jaunes orangés acides au bicarbonate de potassium, soit 36,2 % de rendement théorique pour la 2-4 Dinitrophénylhydrazone $C_{13}H_{16}N_4O_7$.

T°f 189-190°

Analyse élémentaire centésimale :

% théorique :	C : 45,88	H : 4,7	N : 16,47
« expérimental :	« : 45,1	« : 4,66	« : 16,30
	45,5	4,77	16,65

8° / Hydrogénation par le borohydrure de potassium :

Acide cétol	8 g (1/20 M)
NaOH N Q.S.P. neutraliser	(environ 50 ml)
CO_3KH Q.S.P. tamponner le milieu	2 g (0,4/20 M)
BH_4K	2,7 g (1/20 M)

Mode opératoire :

L'acide, pesé dans un bécher, est neutralisé par la soude N en présence de 2 gouttes de phénolphtaleine. L'opération se fait dans un bain de glace afin d'éviter un trop fort échauffement (l'agitation constante du milieu étant effectuée par un agitateur magnétique) On ajoute ensuite le bicarbonate, puis le borohydrure de potassium par petites portions.

Après une nuit de contact on acidifie le mélange réactionnel par de l'acide sulfurique au 1/5 (environ 25 ml). L'extraction du produit réduit se fait par relargage en présence de sulfate d'ammonium (environ 50 g). On décante la couche supérieure organique. La phase aqueuse est lavée par un peu d'éther afin d'extraire la partie organique qui pourrait encore s'y trouver. Cette solution éthérée est ajoutée à la fraction décantée primitivement. On dissout l'acide ainsi isolé dans un mélange à partie égale d'alcool et d'éther (le produit étant peu soluble dans l'éther seul) afin d'effectuer une dessication correcte par le sulfate de magnésium. Après quelques heures de contact, on filtre et on distille.

Résultat de la distillation :

T°e . 69-74° / 0,06-0,07 mm . Un liquide légèrement jaune, mobile, neutre . $n_D^{26,4} = 1,4512$.

P.M. déterminé acidimétriquement (Dosage par retour après 10 minutes de contact au B.M.) : 142,5. Théorie pour la lactone : 144 (pour $C_7H_{12}O_3$).

Rendement : 2,650 g soit 36,8 % du rendement théorique pour la lactone.

Purification par rectification :

Nous avonsrecueilli la fraction de coeur qui distille à 64° / 0,07 mm. C'est un liquide incolore. $n_D^{24°} = 1,4538$. d = 1,080 R.M. expérimentale = 36,21, R.M. calculée : 35,529,

Etude du spectre infra-rouge.

Le spectre a été pratiqué dans les conditions habituelles.

On peut relever sur la courbe les bandes d'absorption suivantes :

Sous les longueurs d'onde de 2,84 et 2,92 microns : deux bandes de moyenne absorption correspondent au groupement OH.

Sous 3,40 microns : une bande de forte absorption correspondant au groupement CH.

Sous 5,62 microns, une bande de forte absorption correspondant à la fonction lactonique.

Sous 6,88 et 7,20 microns : deux bandes de moyenne absorption correspondant aux groupements méthyls.

Ces caractéristiques sont donc tout à fait comparables à celles du spectre de la lactone de terme inférieur.

CHAPITRE II

LE METHYL 2 3 PENTADIENE 2 4 OLIDE 4 1

A DESHYDRATATION DE L ACIDE α HYDROXY α β DIMETHYL γ CETOPENTANOIQUE EN MILIEU ACETO CHLORHYDRIQUE

Cette deshydratation a été effectuée en vue de la préparation de l'acide α β diméthyl γ cétopentènoïque. Nous pensions que dans des conditions semblables à celles utilisées pour la deshydratation du terme inférieur, nous obtiendrions par un processus parallèle l'acide éthylénique correspondant.

En fait, il semble que la réaction ne s'arrête pas à ce stade, mais se poursuive jusqu à formation du pentadiène olide

Acide cétol	16 g (1/10 M)
Acide acétique cristallisable	75 ml
Acide chlorhydrique concentré	2 ml

Le mélange réactionnel est chauffé pendant 3 heures au B.M. bouillant On chasse alors l'acide acétique et l'acide chlorhydrique par distillation sous pression réduite dans un B.M. ne dépassant pas 45°.

Distillation du résidu :

T°e . 62°/0,2 mm : Un liquide à peu près incolore, neutre $n_D^{25} = 1,5105$

Une goutte mise en solution chloroformique décolore une solution chloroformique de Brome

T°e : 120°/0,5 mm . un liquide jaune visqueux (environ 3 g) $n_D^{26,3} = 1,4750$

P.M. déterminé acidimétriquement (dosage direct) . 183

Ce produit présente les mêmes caractéristiques que l acide de départ et représente donc une fraction non transformée

Purification par rectification de la fraction neutre

T°e : 46°/0,03 mm : un liquide incolore. $n_D^{25,1} = 1,5161$

d=1,097 . R.M. calculée pour l'olide : 33,08
R.M. expérimentale : 34,18

Rendement 7 350 g soit 59 % du rendement théorique pour l'olide (P.M. = 124 pour $C_7H_8O_2$).

Remarque :

En diminuant le temps de contact au B.M. de l'acide avec le mélange deshydratant, on réduit l'importance de la fraction neutre, sans toutefois pouvoir isoler l'acide éthylénique. Son obtention semblerait devoir exiger une action deshydratante beaucoup plus douce.

Etude du spectre infra-rouge :

Le spectre a été effectué dans les conditions habituelles. On peut relever sur la courbe, les bandes d'absorption suivantes :

Sous la longueur d'onde de 5,40 microns : une bande de moyenne absorption correspondant au groupement : $C=CH_2$.

Sous 5,62 et 5,68 microns . une double bande d'absorption (absorption très forte) correspondant à une γ lactone α-β non saturée.

Sous 5,94 et 5,04 microns : deux bandes de moyenne absorption correspondant à la présence de doubles liaisons.

Sous 6,16 microns : une bande d'absorption moyenne correspondant à la présence de doubles liaisons conjuguées.

Sous 6,92 et 7,22 microns : deux bandes d'absorption moyenne correspondant aux groupements méthyls.

Etude du spectre ultra-violet :

Il a été pratiqué dans les mêmes conditions que pour l'olide de terme inférieur.

On obtient une absorption maximum pour la longueur d'onde de 270 millimicrons. Cette absorption disparaît en présence d'une goutte de soude à 33 %.

CONCLUSIONS

L'étude que nous avons effectuée, permet d'appliquer aux termes les plus simples la réaction de condensation par cétolisation que les travaux antérieurs ont rendu classique.

Nous avons tout d'abord été amené à définir les conditions opératoires permettant l obtention des produits avec un rendement correct ; l'extrême solubilité dans l'eau des acides cétols (comme de leurs dérivés) étant un handicap inévitable et déterminant, (nous n'avons pratiquement pas pu dépasser le taux de 30 % du rendement théorique

Les acides cétols isolés ont des propriétés semblables aux composés correspondant précédemment étudiés, l'analyse du spectre infra-rouge apportant un complément d'information quant à leur structure.

Un seul dérivé de la fonction carbonyle s'obtient facilement et avec un bon rendement : la 2-4 dinitrophénylhydrazone.

La phénylhydrazine ne permet d'obtenir des dérivés définis que pour le terme inférieur. Dans tous les cas étudiés, les phénylhydrazones, ou leurs dérivés pyridaziniques, sont assez difficile à obtenir purs, car leurs solutions s'altèrent très rapidement.

L'isolement d'oximes et d'orthoxazines se heurte à la solubilité de ces produits.

La semi-carbazone, par contre, semble ne rien donner avec les acides cétols étudiés.

La réduction de la fonction γ cétonique par le borohydrure de potassium se fait normalement, la distillation conduisant à l'obtention d'une γ lactone dont la structure est confirmée par l'étude du spectre infra-rouge.

Seul l'acide cétol de terme inférieur nous a donné l'acide éthyiénique correspondant par deshydratation en milieu acéto-chlorhydrique, le terme supérieur subissant une double deshydratation

qui aboutit à un pentadiène olide sur lequel a été effectué une étude spectographique à l'U.V. et à l'I.R.

Cet acide éthylénique (qui d'après l'étude du spectre infrarouge semble se trouver normalement sous forme lactonique), nous a permis d'obtenir le même genre de dérivés que dans le cas des acides cétols. Toutefois, la lactone préparée par réduction au borohydrure, probablement très instable, n'a pu être isolée de façon certaine.

Par deshydratation acéto-sulfurique de l'acide éthylénique, nous avons pu accéder au pentadiène olide dont a été fait l'étude spectographique U.V. et I.R.

Nous espérons que les faits et expériences relatés dans cet exposé apporteront une modeste contribution à l'étude du comportement des acides α cétoniques vis à vis des composés à hydrogène mobile et permettront en particulier une meilleure connaissance de la réactivité des termes les plus simples dans ces deux séries.

Au cours de notre travail, nous avons isolé les corps nouveaux suivants :

- L'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque (T°f : 64°), et ses dérivés :
  - La phénylhydrazone correspondante (T°f : 148°).
  - La phényl-2 céto-3 diméthyl-4-6 hydroxy-4 pyridazine (T°f : 94°).
  - La 2-4 dinitrophénylhydrazone (T°f : 179°).
- L'α hydroxy α-γ diméthyl γ butyrolactone (T°f : 53°).
- Les dérivés de l'acide α méthyl γ cétopentène-2-3 oïque :
  - La diméthyl-3-5 oxo-6 orthoxazine (T°f : 104°)
  - La phényl-2 diméthyl-4-6 pyridazone-3 (T°f : 136°).
  - La 2-4 dinitrophénylhydrazone (T°f : 192°).
- Le méthyl-2 pentadiène-2-4 olide-4-1 (T°e : 45-50°/0,02 mm) se polymérise par conservation (T°f : aux environs de 155°).
- L'acide α hydroxy α-β diméthyl γ cétopentanoïque (T°e : 114°/0,05 mm), et son dérivé :
  - La 2-4 dinitrophénylhydrazone : T°f : 189-190°)
- L'α hydroxy α-β γ triméthyl butyrolactone (T°e : 64°/0,07 mm)
- Le diméthyl-2-3 pentadiène 2-4 olide-4-1 (T°e : 46°/0,03 mm).

BIBLIOGRAPHIE

(1) DOEBNER : Berichte, XXXI (1898)-685
(2) J. BOUGAULT : C R Ac Sc. 155 (1912)-477
(3) P. CORDIER : C.R Ac Sc. 209 (1939)-49.
(4) P. CORDIER : C.R.Ac.Sc. 202 (1936)-1440.
(5) P. CORDIER : C.R.Ac.Sc. 255 (1947)-338
(6) M. MANI : Thèse Doct. Pharmacie, Strasbourg (1955).
(7) I. MALALEL : Thèse Doct. Pharmacie, Strasbourg (1955).
(8) B. FARAG : Thèse Doct. Pharmacie, Strasbourg (1958)
(9) M. CHAKER : Thèse Doct. Pharmacie, Strasbourg (1958).
(10) Ajello et Cusmano : Gazetta. 70 (1940) - 512.
(11) Alec ELCE, reginald H.HALL, Karl H W. TUERCK, the distiller CoLtd : Brit. 585, 527 Fev. 10, 1947.
(12) R A BAXTER, W.L NORRIS, D S. NORRIS . J Chem.Soc. 25 (1949) - 8.
(13) WOLFF. : Ber. 20 (1887) - 425
(14) WOLFF : Ann. 264 (1891) 246.
(15) E.R.H.JONES, T.Y SHEN, M.C. WHITING : J Chem.Soc. I (1951) - 48
(16) E.STOCKLMAYER, Th. MEINHARD . Scientia Pharmaceutica - 23 (1955) - 213-34
(17) SIMON : BULL.Soc.Chim. 13 (1895) - 335.
(18) DE JONG : Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 19 (1900) 278.
(19) DE JONG : Ann.Chem., 319 (1901), 121.
(20) WOLFF : Ann. Chem., 305 (1899), 154.

Vu, Strasbourg, le 14 juin 1961

Le Président du Jury,

P. CORDIER

Vu et approuvé :

Strasbourg, le 14 juin 1961

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie

P. DUQUENOIS

Vu et permis d'imprimer :

Strasbourg, le 17 juin 1961

Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université

J.F. ANGELLOZ

TABLE DES MATIERES

	Pages Partie théorique	Pages Partie expérimentale
INTRODUCTION	9	
Notions préliminaires :		
Les matières premières		27
Description de certains modes opératoires		28
PREMIERE PARTIE : Condensation de l'acide pyruvique et de l'acétone :		31
- CHAPITRE I : l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque :		
Préparation	13	33
Réactions de caractérisation	15	37
Préparation de l'α hydroxy α-γ diméthyl γ butyrolactone	17	42
Cas particulier : Production d'ester méthylique de l'acide α hydroxy α méthyl γ cétopentanoïque	18	44
- CHAPITRE II : l'acide α méthyl γ cétopentanoïque		
Préparation	19	47
Réactions de caractérisation	20	48
- CHAPITRE III . Préparation du méthyl-2 pentadiène-2-4 olide-4-I	23	53
DEUXIEME PARTIE : Condensation de l'acide pyruvique avec le méthyléthylcétone	23	57
- CHAPITRE I : l'acide α hydroxy α-β diméthyl γ cétopentanoïque :		
Préparation	24	59
Réactions de caractérisation	25	61
Préparation de l'α hydroxy α-β-γ triméthyl butyrolactone	25	
- CHAPITRE II : le diméthyl-2-3 pentadiène-2-4 olide-4-1 :		
Préparation	26	67
CONCLUSIONS	69	
BIBLIOGRAPHIE	71	